

GBT Grupo Biotecnica	LKM	<p>Producto: Resisvir 600 (Danutravir 600 mg) - Uruguay</p> <p>Comprimidos recubiertos</p>	P-03
<p>Materia: Prospecto</p> <p>Medida: 420 x 297 mm</p>	<p>Código de Material: 125294-00</p> <p>Código Visual: 4N - 48N - 56N</p>	<p>Soporte: Según Especificación</p> <p>Gramaje: Según Especificación</p>	<p>Colores: Negro</p>
<p> Cotas (no imprimir file)</p>			

LKM

Resisvir® Darunavir 600 mg

Fórmula cuali-cuantitativa

Cada Comprimido Recubierto contiene:	
Darunavir	600,00 mg
Povidona K30	18,00 mg
Celulosa microcristalina pH 101	292,49 mg
Fosfato dicalcico dihidrato	230,75 mg
Crospovidona	62,50 mg
Dióxido de silicio coloidal	11,24 mg
Estearato de magnesio	9,56 mg
Opadry II Blanco	24,63 mg
Laca yellow sunset FC	0,87 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Código ATC: J05AE10

Grupo Farmacoterapéutico:

Antifécticos, antirretrovirales, inhibidores de la proteasa para uso sistémico.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

RESISVIR, administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir, está indicado para el tratamiento de pacientes con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH-1) en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.

RESISVIR puede utilizarse para proporcionar adecuadas pautas posológicas:

- Para el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH-1) en pacientes adultos previamente tratados con tratamiento antirretroviral (TAR), incluyendo aquellos que han sido previamente pretratados.
- Para el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH-1) en pacientes pediátricos a partir de los 3 años de edad y con al menos 15 kg de peso.

Antes de iniciar el tratamiento con Darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir, es preciso prestar una especial atención al historial de tratamiento del paciente y las mutaciones asociadas con agentes dife-rentes. El uso de Darunavir debe guiarse por el historial de tratamiento y el análisis del genotipo o fenotipo (cuando este disponible).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser iniciado por un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH. Una vez se inicie el tratamiento con Darunavir, se debe advertir a los pacientes que no cambien la dosis, ni la forma de la dosis, ni interrumpan el tratamiento sin consultar con su médico.

Posología

Darunavir debe administrarse siempre por vía oral junto con dosis bajas de ritonavir como potenciador farmacocinéti-co y en combinación con otros medicamentos antirretrovirales. En consecuencia, se debe consultar antes de instaurar el tratamiento con Darunavir las características de ritonavir.

Pacientes adultos previamente tratados con TAR

La pauta posológica recomendada es 600 mg dos veces al día tomada con ritonavir 100 mg dos veces al día tomada con alimentos.

Pacientes pediátricos sin tratamiento antirretroviral previo (naïve) (de entre 3 a 17 años de edad y al menos 15 kilogramos de peso).

La dosis de Darunavir y ritonavir basada en el peso en pacientes pediátricos se detalla en la tabla siguiente.

Dosis recomendada de Darunavir y ritonavir para el tratamiento de pacientes pediátricos (de 3 a 17 años) sin tratamiento antirretroviral previo (naïve)		
Peso corporal (Kg)	Dosis (una vez al día con comida)	Dosis (dos veces al día con comida)
< 15 Kg a < 30 Kg	600 mg Darunavir/100 mg ritonavir una vez al día	600 mg Darunavir/100 mg ritonavir una vez al día
≥ 30 Kg a < 40 Kg	675 mg Darunavir/100 mg ritonavir una vez al día	675 mg Darunavir/100 mg ritonavir una vez al día
≥ 40 Kg	800 mg Darunavir/100 mg ritonavir una vez al día	800 mg Darunavir/100 mg ritonavir una vez al día

Forma de administración

Pacientes pediátricos previamente tratados con TAR (3 a 17 años de edad y con peso al menos de 15 Kg)

Se recomienda utilizar de forma habitual una pauta de Darunavir dos veces al día junto con ritonavir tomada con alimento.

Se puede utilizar una pauta posológica de Darunavir administrada con ritonavir una vez al día con alimentos en pacientes con experiencia previa a medicamentos antirretrovirales sin mutaciones asociadas a resistencia a darunavir (DRV-RAMs) *, con una carga viral < 100.000 copias/mL y un recuento de linfocitos CD4+ ≥ 100 células x 10⁶/L.

* DRV-RAMs: V11, V32, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V y L89V

La dosis basada en peso de Darunavir junto con ritonavir en pacientes pediátricos se detalla en la tabla siguiente. La posología recomendada de Darunavir con dosis bajas de ritonavir no debe exceder la dosis adulta recomendada (600/100 mg dos veces al día u 800/100 mg una vez al día).

Dosis recomendada de Darunavir y ritonavir para el tratamiento de pacientes pediátricos previamente tratados (de 3 a 17 años)		
Peso corporal (Kg)	Dosis (una vez al día con comida)	Dosis (dos veces al día con comida)
≥ 15 Kg a < 30 Kg	600 mg Darunavir/100 mg Ritonavir una vez al día	375 mg Darunavir/50 mg ritonavir dos veces al día.
≥ 30 Kg a < 40 Kg	675 mg Darunavir/100 mg ritonavir una vez al día	450 mg Darunavir/60 mg rintonavir dos veces al día
≥ 40 Kg	800 mg Darunavir/100 mg ritonavir una vez al día	600 mg Darunavir/100 mg ritonavir dos veces al día

En los pacientes pediátricos previamente tratados con TAR está recomendado el test genotípico del VIH. Sin embargo, cuando el test genotípico no es factible, la pauta de Darunavir (junto con ritonavir una vez al día está recomendada en los pacientes pediátricos previamente no tratados con inhibidores de la proteasa del VIH (naïve) y la pauta de Darunavir junto con ritonavir dos veces al día está recomendada en los pacientes previamente tratados con inhibidores de la proteasa del VIH.

Recomendación sobre dosis omitidas

Se indicará a los pacientes que en el caso de que una dosis de Darunavir y/o ritonavir se olvide y no hayan pasado más de 6 horas desde la hora habitual, tomen la dosis prescrita de Darunavir y ritonavir junto con algún alimento lo antes posible. Si advierten el olvido 6 horas más tarde de la hora habitual, no deben tomar la dosis omitida, sino que el paciente debe reanudar la pauta posológica habitual.

Esta recomendación está basada en la semivida de 15 horas de darunavir en presencia de ritonavir y en el intervalo de dosis recomendado de aproximadamente cada 12 horas.

Si un paciente vomita en las 4 horas posteriores a la toma del medicamento, debe tomar otra dosis de Darunavir con ritonavir junto con algún alimento lo antes posible. Si un paciente vomita cuando han transcurrido más de 4 horas desde que tomó el medicamento, no es necesario que tome otra dosis de Darunavir con ritonavir hasta la siguiente hora de administración prevista habitual.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

En esta población la información disponible es limitada y, por lo tanto, en este grupo de edad Darunavir se debe usar con cuidado.

Insuficiencia hepática

Darunavir se metaboliza por el sistema hepático. En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child- Pugh Clase A) o moderada (Child-Pugh Clase B) no se recomienda ajuste de dosis, sin embargo, Darunavir se debe usar con precaución en estos pacientes. No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática grave. La insuficiencia hepática grave puede causar un aumento de la exposición a darunavir y un empeoramiento de su perfil de seguridad. Por lo tanto, no se debe usar Darunavir en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C).

Insuficiencia renal

No es preciso ajustar las dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

Población pediátrica

Darunavir/Ritonavir no se debe de utilizar en niños por debajo de los 3 años de edad, debido a problemas de seguridad, ó con un peso menor a 15 kg de peso corporal.

Proceso#	Fecha -Sector	Modificaciones Realizadas
P00	30-08-2022 / RA	Inicial - Corte - AR
P01	07-09-2022 / RA	Modificaciones en Texto
P02	12-12-2022 / RA	Nuevo texto
P03	10-04-2023/ DI	Cambio de DT + Modificaciones RA
P04		
P05		
P06		
P07		
P08		
P09		
P10		

OTROS

OTROS

OTROS

OTROS

OTROS

OTROS

OTROS

VIA DE ADMINISTRACIÓN: ORAL

Comprimidos Recubiertos

OTROS

Artemeter/Lumefantrina 80/480 mg, 6 dosis a las 0, 8, 24, 36, 48 y 60 horas	La combinación de Darunavir potenciado y artemeter/lumefantrina puede ser utilizada sin ajuste de dosis; sin embargo, debido al aumento en la exposición de lumefantrina, esta combinación se debe utilizar con precaución.
ANTIMICOBACTERIANOS	
Rifampicina Rifapentina	La combinación de rifapentina y Darunavir potenciado no está recomendada. La combinación de rifampicina y Darunavir potenciado está contraindicada.
Rifabutina 150 mg en días alternos	En pacientes que reciben la combinación con Darunavir administrado de forma conjunta con ritonavir, se justifica una reducción de la dosis de rifabutina del 75% de la dosis habitual de 300 mg/día (p. ej. rifabutina 150 mg en días alternos) y una mayor supervisión de las reacciones adversas relacionadas con rifabutina. En caso de problemas de seguridad, se debe considerar un aumento adicional del intervalo de dosificación para rifabutina y/o la supervisión de los niveles de rifabutina. Se deben tener en cuenta las directrices oficiales de tratamiento de la tuberculosis en pacientes infectados con VIH. Basado en el perfil de seguridad de Darunavir/ritonavir, este aumento en la exposición a darunavir en presencia de rifabutina, no justifica un ajuste de dosis para Darunavir/ritonavir. En base al modelo farmacocinético, esta reducción de dosis del 75% se aplica también si los pacientes reciben rifabutina en dosis distintas a 300 mg/día.
ANTINEOPLASICOS	
Dasatinib Nilotinib Vincblastina Vincristina Everolimus Irinotecan	Las concentraciones de estos medicamentos pueden aumentar cuando se administran al mismo tiempo que Darunavir potenciado, con la consiguiente posibilidad de que aumen los acontecimientos adversos asociados a estos agentes. Se recomienda precaución cuando se combine uno de estos medicamentos con Darunavir potenciado. No se recomienda el uso concomitante de everólimus o irinotecán y Darunavir potenciado.
ANTIPISEICITICOS/NEUROLEPTICOS	
Quetiapina	La administración concomitante de Darunavir potenciado y quetiapina está contraindicada dado que puede aumentar la toxicidad asociada a quetiapina. Las concentraciones aumentadas de quetiapina pueden llevar a un estado de coma. Puede ser necesaria una reducción de la dosis para estos medicamentos cuando se administren de forma conjunta con Darunavir potenciado.
Perfenazina Risperidona Tioridazina	Está contraindicada la administración concomitante de Darunavir potenciado y lurasidona, pimozida o sertindol.
B-BLOQUEANTES	
Carvedilol Metoprolol Timolol	Se recomienda vigilancia clínica cuando se administre de forma conjunta Darunavir potenciado con β-bloqueantes. Se debe considerar reducir la dosis del β-bloqueante.
BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE CALCIO	
Amiodipino Diltiazem Felodipino Nicardipino Nifedipino Verapamilo	Se recomienda el control clínico de los efectos terapéuticos y adversos cuando estos medicamentos se administran de manera concomitante con Darunavir potenciado.
CORTICOSTEROIDES	
Corticosteroides.	El uso concomitante de Darunavir potenciado y corticosteroides (todas las vías de administración) que se metabolizan por CYP3A puede aumentar el riesgo de desarrollar efectos sistémicos relacionados con los corticosteroides, incluido fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona.
	No se recomienda la administración conjunta con corticosteroides metabolizados por CYP3A a menos que el beneficio potencial para el paciente supere al riesgo, en cuyo caso, los pacientes deben tener un seguimiento para comprobar los efectos sistémicos de los corticosteroides.
	Se deben considerar corticosteroides alternativos que sean menos dependientes del metabolismo de CYP3A, por ejemplo, beclometasona de forma particular para un uso a largo plazo.
Dexametasona (por vía sistémica)	La combinación de dexametasona por vía sistémica y Darunavir potenciado se debe usar con precaución.
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA ENDOTELINA	
Bosentan	Se debe controlar la tolerabilidad de los pacientes a bosentan cuando se administra de forma concomitante con Darunavir y dosis bajas de ritonavir.
VIHUS DE LA HEPATITIS C (VHC) ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA	
<i>Inhibidores de la proteasa NS3-4A</i>	
Elbasvir/grazoprevir	El uso concomitante de Darunavir potenciado y elbasvir/grazoprevir está contraindicado.
Glecaprevir/pibrentasvir	No se recomienda la administración conjunta de Darunavir potenciado con lecaprevir/pibrentasvir.
PRODUCTOS DE FITOTERAPIA	
Hipérico o hierba de san juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Darunavir potenciado administrado de forma conjunta no se debe utilizar de manera concomitante con productos que contengan hipérico o hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>). Si un paciente está ya tomando hierba de San Juan, debe parar de tomarla y si es posible comprobar los niveles virales. La exposición a darunavir (y también la exposición a ritonavir) pueden aumentar al parar de tomar la hierba de San Juan. El efecto de inducción puede persistir durante al menos 2 semanas después de cesar el tratamiento con la hierba de San Juan.
INHIBIDORES DE LA HMG CO-A REDUCTASA	
Lovastatina Simvastatina	El aumento de las concentraciones plasmáticas de lovastatina o simvastatina puede provocar miopatía incluyendo rabdomiólisis. Por tanto, está contraindicada la administración simultánea de Darunavir potenciado con lovastatina y simvastatina.
Atorvastatina 10 mg una vez al día.	Si se desea administrar atorvastatina junto a Darunavir potenciado, se recomienda empezar con una dosis de atorvastatina de 10 mg una vez al día. Un incremento gradual de la dosis de atorvastatina puede ser adaptada a la respuesta clínica.
Pravastatina dosis única de 40 mg	Cuando se requiera administrar de forma conjunta pravastatina con Darunavir potenciado, se recomienda iniciar la administración con la dosis de pravastatina más baja posible e incrementarla hasta conseguir el efecto clínico deseado mientras se monitoriza la seguridad.
Rosuvastatina 10 mg una vez al día	Cuando se requiera administrar de forma conjunta rosuvastatina con Darunavir potenciado, se recomienda iniciar la administración con la dosis de rosuvastatina más baja posible y ajustarla gradualmente hasta conseguir el efecto clínico deseado mientras se monitoriza la seguridad.
OTROS FARMACOS MODIFICADORES DE LIPIDOS	
Lomitapida	La administración conjunta está contraindicada.
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR H₂	
Ranitidina 150 mg dos veces al día.	Darunavir potenciado se puede administrar junto con antagonistas del receptor H ₂ sin ajustes de dosis.
INMUNOSUPRESORES	
Ciclosporina Sirolimus Tacrolimus	En caso de administrar de forma conjunta, se debe realizar un control de la dosis del agente inmunosupresor.
Everolimus	El uso concomitante de everólimus y Darunavir potenciado no está recomendado.
BETA AGONISTAS INHALADOS	
Salmeterol	No se recomienda el uso concomitante de salmeterol y Darunavir potenciado. La combinación puede dar lugar a un mayor riesgo de efectos adversos cardiovascularés con salmeterol, incluyendo la prolongación del intervalo QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.
ANALGESICOS NARCOTICOS/TRATAMIENTO DE LA DEPENDENCIA A LOS OPIACEOS.	

Metadona dosis única de entre 55 mg y 150 mg una vez al día.	No se requieren ajustes en la dosis de metadona cuando se empieza a administrar de forma conjunta con Darunavir potenciado. Sin embargo, puede ser necesario un ajuste de la dosis de metadona cuando se administran concomitantemente durante un periodo más largo de tiempo. Por lo tanto, se recomienda monitorización clínica, ya que puede ser necesario ajustar la terapia de mantenimiento en algunos pacientes.
Buprenorfina/naloxona 8/2 – 16/4 mg una vez al día.	No ha sido establecida la importancia clínica del aumento en los parámetros farmacocinéticos de norbuprenorfina. Puede que no sea necesario el ajuste de dosis para buprenorfina cuando se coadministra con Darunavir potenciado, pero se recomienda una cuidadosa supervisión clínica para los signos de toxicidad opiácea.
Fentanilo Oxicodona Tramadol	Se recomienda vigilancia clínica cuando se administren de forma conjunta Darunavir potenciado y estos analgésicos.
ANTI-CONCEPTIVOS ESTROGENICOS	
Drospirenona Etinilestradiol (3 mg/0,02 mg una vez al día).	Se recomienda vigilancia clínica cuando se administre Darunavir de forma conjunta con un producto que contenga drospirenona, debido a la posibilidad de que se produzca hiperpotasemia.
Etinilestradiol Norelándrona 35µ/1 mg una vez al día	Se recomienda emplear métodos anticonceptivos alternativos o adicionales cuando se coadministren anticonceptivos estrogénicos en combinación con Darunavir potenciado. Los pacientes que están usando estrógenos como tratamiento hormonal sustitutivo deben ser controladas clínicamente por signos de deficiencia de estrógeno.

ANTAGONISTAS OPIOIDES	
Naloxegol	La administración conjunta de Darunavir potenciado y naloxegol está contraindicada.
INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA 5 (PDE-5)	
Para el tratamiento de la disfunción eréctil	La combinación de avanafil y Darunavir potenciado está contraindicada. La administración simultánea de otros inhibidores de PDE-5 para el tratamiento de la disfunción eréctil con Darunavir potenciado se debe hacer con precaución.
Avanafil Sildenafil Tadalafilo Vardenfilo	La combinación de sildenafil y Darunavir potenciado y sildenafilo, vardenafilo o tadalafilo, se recomienda usar dosis únicas de sildenafilo no superiores a 25 mg en 48 horas, dosis únicas de vardenfilo no superiores a 10 mg en 72 horas o dosis únicas de tadalafilo no superiores a 10 mg en 72 horas.
Para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar	No se ha establecido una dosis segura y eficaz de sildenafilo para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar administrado de forma conjunta con Darunavir potenciado. Hay un incremento potencial de reacciones adversas asociadas a sildenafilo (incluyendo trastornos visuales, hipotensión, erección prolongada y síncope). Por lo tanto, está contraindicada la coadministración de Darunavir potenciado y sildenafilo cuando se utiliza para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.
Sildenafilo Tadalafilo	No se recomienda la coadministración de tadalafilo para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar con Darunavir potenciado.

INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES	
Omeprazol 20 mg una vez al día	Darunavir potenciado se puede administrar junto con inhibidores de la bomba de protones sin necesidad de ajustar la dosis.
SEDANTES/HIPNOTICOS	
Bupiriona Clorazepato Diazepam Eszazolam Flurazepam Midazolam (Parenteral) Zolpidem	Se recomienda vigilancia clínica cuando se administre de forma conjunta Darunavir potenciado con estos sedantes/hipnóticos y se debe considerar una dosis menor de los sedantes/hipnóticos. Si Darunavir potenciado se administra de forma conjunta con midazolam parenteral, se debe administrar en una unidad de cuidados intensivos (UCI) o en un entorno similar, que garantice una vigilancia médica estrecha del paciente y adecuado control médico en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Se debe considerar el ajuste de la dosis de midazolam, sobre todo si se administra más de una dosis de este medicamento.
Midazolam (oral) Triazolam	Está contraindicado el uso de Darunavir potenciado con triazolam o midazolam oral.
TRATAMIENTO PARA LA EYACULACION PRECOZ	
Dapoxetina	La administración conjunta de Darunavir potenciado con dapoxetina está contraindicada.
MEDICAMENTOS UROLOGICOS	
Fesoterodina Solifenacina	Utilizar con precaución. Monitorizar las reacciones adversas de fesoterodina o solifenacina, puede ser necesaria la reducción de la dosis de fesoterodina o solifenacina.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA	
Embarazo	En general, cuando se decida utilizar agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH en mujeres embarazadas y, por tanto, reducir el riesgo de transmisión vertical del VIH al recién nacido. No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el resultado del embarazo con el uso de darunavir en mujeres embarazadas. Darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir sólo debe usarse en el embarazo, si el beneficio potencial justifica el posible riesgo.
Lactancia	No se sabe si darunavir se excreta en la leche humana. Debido tanto a la transmisión potencial del VIH como a poder producir reacciones adversas en los lactantes, se debe aconsejar a las madres que no den el pecho a sus hijos bajo ninguna circunstancia, si ellas reciben Darunavir.

Fertilidad	No se dispone de datos del efecto de darunavir sobre la fertilidad de los seres humanos.
EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS	La influencia de Darunavir en combinación con ritonavir sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, algunos pacientes describen mareos durante el tratamiento con regímenes que contienen Darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir, hecho que conviene tener en cuenta al valorar la capacidad de una persona para conducir o manejar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS	
Las reacciones adversas se enumeran por categorías según la frecuencia y clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen a continuación: muy frecuente (≥1/10), frecuente (≥1/100 a < 1/10), poco frecuente (≥1/1.000 a < 1/100), rara (≥1/10.000 a < 1/1.000) y no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).	
Reacciones adversas observadas con Darunavir/ritonavir en referencias publicadas y poscomercialización	
CLASIFICACIÓN DE ÓRGANOS	REACCIÓN ADVERSA
DEL SISTEMA MedDRA	Categoría de frecuencias
Infecciones e infestaciones	
Poco frecuente:	Herpes simple
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Poco Frecuente:	Trombocitopenia, neutropenia, anemia, leucocitopenia
Rara:	Aumento del recuento de eosinófilos.
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco Frecuente:	Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune, (medicamento) hipersensibilidad.
Trastornos endocrinos	
Poco Frecuente:	Hipotiroidismo, aumento sanguíneo de la hormona estimulante del tiroides.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuente:	Diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia.
Poco frecuente:	Gota, anorexia, pérdida de apetito, pérdida de peso, aumento de peso, hiperglucemia, resistencia a la insulina, disminución de las lipoproteínas de alta densidad, aumento del apetito, polidipsia, aumento de la lactasa deshidrogenasa sérica.

Trastornos psiquiátricos	
---------------------------------	--

Frecuentes:	Insomnio
Poco Frecuentes:	Depresión, desorientación, ansiedad, trastornos del sueño, sueños anormales, pesadillas, pérdida de la libido.
Rara:	Estado de confusión, alteración del estado de ánimo, agitación.
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Cefalea, neuropatía periférica, mareos
Poco Frecuente:	Letargo, parestesia, hipoestesia, disgeusia, trastorno de atención, alteración de la memoria, somnolencia.
Rara:	Síncope, convulsión, ageusia, alteración del ritmo del sueño
Trastornos oculares	
Poco Frecuente:	Hiperemia conjuntival, xeroftalmía
Rara:	Alteración visual
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuente:	Vértigo
Trastornos Cardiacos	
Poco frecuente:	Infarto de miocardio, angina de pecho, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, taquicardia
Rara:	Infarto agudo de miocardio, bradicardia sinusal, palpitaciones.
Trastornos Vasculares	
Poco frecuente:	Hipertensión, rubor
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuente:	Disnea, tos epistaxis, irritación de la garganta
Rara:	Rinorrea.
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuente:	Diarrea
Frecuente:	vómitos, náuseas, dolor abdominal, aumento de la amilasa sérica, dispepsia, distensión abdominal, flatulencia
Poco frecuente:	pancreatitis, gastritis, reflujo gastroesofágico, estomatitis aftosa, arcadas, sequedad de boca, malestar abdominal, estreñimiento, aumento de la lipasa, eructo, disestesia oral
Rara:	Estomatitis, hematemesis, queilitis, labio seco, lengua sabural
Trastornos hepatobiliares	
Frecuente:	Aumento de la alanina aminotransferasa.
Poco frecuente:	hepatitis, hepatitis citolítica, esteatosis hepática, hepatomegalia, aumento de la transaminasa, aumento del aspartato aminotransferasa, aumento de la bilirrubina sérica, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de la gammaglutamil transferasa
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuente:	Erupción (incluyendo macular, maculopapular, papular, erupción eritematosa y prurítica), prurito.
Poco frecuente:	Angioedema, erupción generalizada, dermatitis alérgica, urticaria, eczema, eritema, hiperhidrosis, sudoración nocturna, alopecia, acné, piel seca, pigmentación de uña
Rara:	DRESS, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatitis seborreica, lesión en la piel, xeroderma
No conocida:	necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática aguda generalizada
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuente:	mialgia, osteonecrosis, espasmos musculares, debilidad muscular, artralgia, dolor en las extremidades, osteoporosis, aumento de la creatina fosfoquinasa sérica
Rara:	Rigidez musculoesquelética, artritis, rigidez en las articulaciones.
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuente:	Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, nefrolitiasis, aumento de creatinina sérica, proteinuria, bilirrubinuria, disuria, nocturia, condición anormal de orinar frecuente.
Rara:	Disminución del aclaramiento renal de la creatinina
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuente:	Disfunción eréctil, ginecomastia.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuente:	Astenia, fatiga
Poco frecuente:	pirexia, dolor de pecho, edema periférico, malestar, sensación de calor, irritabilidad, dolor.
Rara:	Escalofríos, sensación anormal, xerosis

Descripciones de algunas reacciones adversas:

Erupción
En referencias publicadas, la erupción fue mayoritariamente de leve a moderada, a menudo apareciendo en las primeras cuatro semanas de tratamiento y resolviéndose con la administración continua del medicamento, no resultaron en una interrupción de la terapia.

Parámetros metabólicos
El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral.

Alteraciones musculoesqueléticas
Con el uso de los inhibidores de la proteasa, sobre todo en combinación con los INTI, se han descrito elevaciones de la CPK, mialgia, miositis y, en raras ocasiones, rabdomiólisis. Se han descrito casos de osteonecrosis, sobre todo en pacientes con factores de riesgo conocidos, con enfermedad por VIH avanzada o que hayan estado expuestos a tratamiento antirretroviral combinado y prolongado (TARC). Se desconoce la frecuencia de dicho trastorno.

Síndrome inflamatorio de reactivación inmune

En pacientes infectados por el VIH que presentan inmunodeficiencia grave en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral combinado (TARC), puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales. También se han notificado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado hasta la aparición es más variable y estos acontecimientos pueden producirse muchos meses después del inicio del tratamiento.

Hemorragia en pacientes hemofílicos
Se han notificado casos de aumento de hemorragia espontánea en pacientes hemofílicos que están recibiendo inhibidores de la proteasa antirretroviral.

Población pediátrica
Según referencias publicadas, en general, el perfil de seguridad en estos pacientes pediátricos fue similar al observado en la población adulta.

Otras poblaciones especiales
Pacientes co-infectados por virus de hepatitis B y/o C
Según referencias publicadas los pacientes co-infectados tuvieron mayor probabilidad de tener elevados los niveles de las transaminasas hepáticas en la situación basal y durante el tratamiento, que aquellos que no tenían hepatitis viral crónica.

SOBREDOSIS

Según información bibliográfica existe una experiencia limitada en relación con la sobredosis aguda de Darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir en el ser humano, sin efectos sintomáticos adversos. No hay un antídoto específico para la sobredosis de Darunavir. El tratamiento de la sobredosis de Darunavir consiste en medidas de soporte generales, incluyendo monitorización de las constantes vitales y observación del estado clínico del paciente. Puesto que darunavir se une en gran medida a las proteínas, es poco probable que la diálisis permita la eliminación de cantidades significativas del principio activo.

En caso de intoxicación comunicarse con el CIAT Tel: 1722

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
Propiedades farmacodinámicas
Mecanismo de acción
Darunavir es un inhibidor de la dimerización y de la actividad catalítica de la proteasa del VIH-1 (KD de 4,5 x 10-12M). Inhibe selectivamente la división de las poliproteínas codificadas Gag-Pol del VIH en las células infectadas por el virus, previniendo así la formación de partículas virales maduras e infecciosas.

Propiedades Farmacocinéticas
Las propiedades farmacocinéticas de darunavir, administrado de forma conjunta con ritonavir, se han estudiado según referencias publicadas en voluntarios adultos sanos y en pacientes infectados por el VIH-1. La exposición a darunavir fue mayor en los pacientes infectados por el VIH-1 que en las personas sanas. La mayor exposición a darunavir de los pacientes infectados por el VIH-1, en comparación con las personas sanas, podría explicarse por las mayores concentraciones de la glucoproteína α1-ácida (GAA) de los primeros, resultando en una mayor unión del fármaco a la GAA plasmática y, por tanto, el aumento de sus concentraciones plasmáticas. Darunavir se metaboliza fundamentalmente a través del CYP3A. Ritonavir inhiben al CYP3A y, por tanto, incrementa considerablemente la concentración plasmática de darunavir.

Absorción
Después de su administración oral, la absorción de darunavir fue rápida. Las concentraciones plasmáticas máximas del fármaco, en presencia de dosis bajas de ritonavir, suelen alcanzarse en 2,5- 4,0 horas. La biodisponibilidad oral absoluta de una dosis única de 600 mg de darunavir solo fue de aproximadamente un 37% y ascendió a aproximadamente un 82% en presencia de 100 mg de ritonavir administrados dos veces al día. El efecto potenciador farmacocinético global de ritonavir fue de un incremento aproximado de 14 veces en la exposición sistémica a darunavir cuando la dosis única de 600 mg de este último se administró por vía oral, combinada con ritonavir en dosis de 100 mg dos veces al día. Cuando se administra en ayunas, la biodisponibilidad relativa de darunavir en presencia de dosis bajas de ritonavir es menor que cuando se administra con comida. Por tanto, los comprimidos de Darunavir deben tomarse con ritonavir y con alimentos. El tipo de alimento no influye en la exposición a darunavir.

Distribución
Darunavir se une a las proteínas plasmáticas en una proporción aproximada de 95%. Darunavir se une sobre todo a la glucoproteína α1-ácida del plasma. Después de la administración intravenosa, el volumen de distribución de darunavir solo, fue 88,1 ± 59,0 l (Media ± SD) y aumentó a 131 ± 49,9 l (Media ± SD) en presencia de 100 mg de ritonavir, dos veces al día.

Biotransformación
Según referencias publicadas indican que darunavir experimenta fundamentalmente un metabolismo oxidativo. Darunavir se metaboliza ampliamente en el sistema CYP hepático y de forma casi exclusiva, por la isoenzima CYP3A4. En el ser humano se han identificado al menos 3 metabolitos oxidativos de darunavir; todos ellos con una actividad contra el VIH de tipo salvaje que es al menos 10 veces inferior a la de darunavir.

Eliminación
Después de una dosis de 400/100 mg de 14C-darunavir con ritonavir, aproximadamente 79,5% y 13,9% de la cantidad administrada, se recuperó en las heces y en la orina, respectivamente. Aproximadamente 41,2% y 7,7% de la dosis recuperada en las heces y en la orina respectivamente, correspondieron a darunavir intacto. La semivida de eliminación terminal de darunavir fue de aproximadamente 15 horas cuando se combinó con ritonavir. Los aclaramientos intravenosos de darunavir solo (150 mg) y en presencia de dosis bajas de ritonavir fueron de 32,8 l/hora y 5,9 l/hora, respectivamente.

Poblaciones especiales
Población pediátrica
Según referencias publicadas la exposición a darunavir de dosis en función del peso era comparable al alcanzado en los adultos que habían recibido 600/100 mg de Darunavir/ritonavir dos veces al día.

Población de edad avanzada
El análisis farmacocinético de población de los pacientes infectados por el VIH demostró que la farmacocinética de darunavir no difiere considerablemente en el intervalo de edad (18 a 75 años), Sin embargo, en pacientes mayores de 65 años, existen disponibles sólo datos limitados.

Género
El análisis farmacocinético de población demostró una exposición a darunavir ligeramente mayor (16,8%) en las mujeres infectadas por el VIH, en comparación con los varones. Esta diferencia no es clínicamente importante.

Insuficiencia renal
Según referencias publicadas sobre balance de masa efectuado con 14C-darunavir con ritonavir demostraron que aproximadamente el 7,7% de la dosis administrada se excreta intacta por la orina. Aunque darunavir no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal, el análisis farmacocinético de esta población demostró que la farmacocinética de darunavir no se altera de manera significativa en los pacientes infectados por el VIH que presentan una insuficiencia renal moderada (AclCr de 30– 60 ml/min, n=20).

Insuficiencia hepática
Darunavir se metaboliza y elimina fundamentalmente por el hígado, por lo tanto, Darunavir se debe usar con precaución. Todavía no se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática grave sobre la farmacocinética de darunavir.

Embarazo y posparto
Según referencias publicadas la exposición a darunavir total y ritonavir después de tomar darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día y darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día como parte de un tratamiento antirretroviral fue en general más baja durante el embarazo comparado con el posparto. Sin embargo, para darunavir libre (es decir, activo), los parámetros farmacocinéticos estuvieron menos reducidos durante el embarazo comparado con el posparto, debido al aumento de la fracción libre de darunavir durante el embarazo en comparación con el posparto.

DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD
Darunavir con dosis bajas de ritonavir no se debe usar en pacientes pediátricos menores de 3 años de edad, debido a las incertidumbres en cuanto a la velocidad de desarrollo de la barrera hematoencefálica y de las enzimas hepáticas.

Conservación:
Conservar en su envase original a temperaturas ambiente entre 15°C y 30°C.

Presentación:
RESIVIR: Envase conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

FECHA DE MODIFICACIÓN INTERNA: 12-2022

MEDICAMENTO REFERENCIA UTILIZADO EN EL ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA: PREZISTA 600

LKM
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57.357
Elaborado por: Laboratorios Frasca S.R.L. , Galicia 2652/64/66, C.A.B.A., Argentina. Para: Laboratorio LKM S.A. , Lynch 3461/63, C.A.B.A., Argentina. Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez.
125294-00